

(6)

L1 ANSWER 1 OF 2 WPINDEX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN
AN 2002-082040 [11] WPINDEX
DNC C2002-024726
TI Production of 5-(2-fluorophenyl)-1H-tetrazole, useful as intermediate for losartan, comprises reacting 2-fluorobenzonitrile with inorganic azide e.g. sodium azide and amine salt e.g. triethylammonium chloride in aromatic solvent.
DC B03
IN KANTEVARI, S; MALLADI, P; NAIR, C K S
PA (COUL) CSIR COUNCIL SCI IND RES; (COUL) COUNCIL SCI & IND RES
CYC 2
PI US 6326498 B1 20011204 (200211)* 3 C07D257-06
JP 2002284770 A 20021003 (200304)# 10 C07D257-04 <--
ADT US 6326498 B1 US 2001-804990 20010313; JP 2002284770 A JP 2001-84826 20010323
PRAI US 2001-804990 20010313; JP 2001-84826 20010323
IC ICM C07D257-04; C07D257-06
AB US 6326498 B UPAB: 20020215
NOVELTY - Production of 5-(2-fluorophenyl)-1H-tetrazole (I) comprises reacting 2-fluorobenzonitrile (II) with an inorganic azide and an amine salt in an aromatic solvent
DETAILED DESCRIPTION - Production of 5-(2-fluorophenyl)-1H-tetrazole (I) comprises reacting 2-fluorobenzonitrile (II) with an inorganic azide and an amine salt in an aromatic solvent at 80-150 deg. C for 5-12 hours, cooling to room temperature, adding water, precipitating with hydrochloric acid, and separating the precipitated product.
USE - (I) is useful as an intermediate for angiotensin II receptor antagonist losartan (5-(4'-methyl-2-biphenyl)-1H-tetrazole).
ADVANTAGE - The process gives high yields (e.g. 65-91 %) of high-purity (I) in short reaction times without formation of poisonous and explosive hydrazoic acid (compare J. Organic Chemical, 38, 5023, 1993).
Dwg.0/0
FS CPI
FA AB; DCN
MC CPI: B07-D13

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(6)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-284770

(P 2 0 0 2 - 2 8 4 7 7 0 A)

(43) 公開日 平成14年10月3日 (2002.10.3)

(51) Int. Cl. ⁷
C07D257/04

識別記号

F I
C07D257/04

テ-マコード (参考)

E

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L 外国語出願 (全10頁)

(21) 出願番号 特願2001-84826 (P 2001-84826)

(22) 出願日 平成13年3月23日 (2001.3.23)

(71) 出願人 595059872

カウンスル オブ サイエнтиフィック
アンド インダストリアル リサーチ
インド国, ニュー デリー-110 001, ラ
フィ マーグ (番地なし)

(72) 発明者 バードハサラディ マラディ

インド国, アンドーラ プラデッシュ, ハ
イデラバッド 500 007, インディアン
インスティテュート オブ ケミカル テ
クノロジー

(74) 代理人 100077517

弁理士 石田 敬 (外4名)

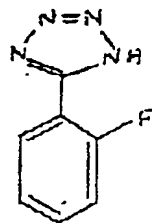
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - テトラゾールの合成方法

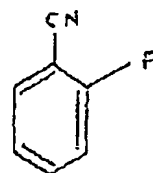
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 収率が改良され、又工程での毒性材料の生成が回避される 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - テトラゾールの製造方法の提供。

【解決手段】 下記式 2 の 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - テトラゾールの製造方法であって、下記式 1 の 2 - フルオロベンゾニトリルと、無機アジ化物及びアミン塩とを、芳香族溶剤中において、80 ~ 150℃の範囲の温度において、5 ~ 12 時間の時間反応させること、室温に冷却すること、この反応混合物に水を添加すること、塩化水素酸により沈殿させること、沈殿した生成物を分離することを含む方法。前記無機アジ化物はアジ化ナトリウム、前記アミン塩はトリエチルアンモニウムクロリド、前記芳香族溶剤はトルエン、ベンゼン及びキシレンからなる群より選ばれ、更に前記反応時間は 8 ~ 10 時間が望ましい。



2

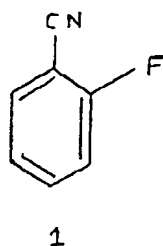
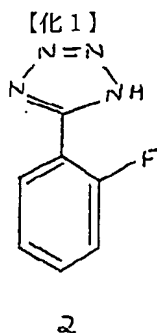


1

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

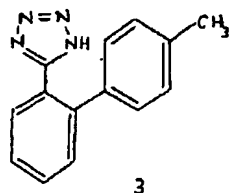
【請求項1】 下記式2の5-(2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの製造方法であって、下記式1の2-フルオロベンゾニトリルと、無機アジ化物及びアミン塩とを、芳香族溶剤中において、80～150℃の範囲の温度において、5～12時間の時間反応させること、室温に冷却すること、この反応混合物に水を添加すること、塩化水素酸により沈殿させること、沈殿した生成物を分離すること、を含む、方法。



【請求項2】 前記無機アジ化物はアジ化ナトリウムである、請求項1記載の方法。

【請求項3】 前記アミン塩はトリエチルアンモニウムクロリドである、請求項1記載の方法。

【請求項4】 前記芳香族溶剤はトルエン、ベンゼン及びキシレンからなる群より選ばれる、請求項1記載の方法。



【0005】このアプローチは、比較的に長い反応時間及び毒性の高いトリアルキル錫アジ化物試薬の使用といったような幾つかの欠点を有する。また、この方法は、所望のビフェニルテトラゾール誘導体を得るために、錫化合物からの厳格な精製をも要求する。

【0006】式3のビフェニルテトラゾールの合成のための第二のアプローチは、ビフェニル結合が次いで形成できるような適切な置換基をフェニル環のオルト位に有する5-フェニル-1H-テトラゾールの製造を伴う[J. Org. Chem. 1993, 38, 5023]。ビフェニル結合形成のための適切なオルト位の置換基はフッ素であることが観測されている。5-(2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールはグリニャール反応によりp-トルエンマグネシウムブロミドと反応して、4'-メチル2'-(テトラゾリル)ビフェニルを優れた純度で提供することができる。同一の条件下に、5-(2-クロロフェニル)-1H-テトラゾール及び5-(2-ブロモフェニル)-1H-テトラゾールは、分子内キレート化及び立

【請求項5】 前記時間は8～10時間である、請求項1記載の方法。

【請求項6】 反応を8～10時間行う、請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】発明の分野

本発明は5-(2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの合成方法に関する。

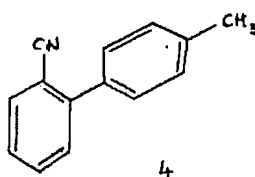
【0002】発明の背景

- 10 テトラゾール及びその誘導体は医薬、農薬、発泡剤及び自動車用インフレーター製造において使用されている[J. Org. Prep. Proc. Int. 1994, 26, 499; CA1995, 122, 31359r; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Storr, R.C. Ed. Elsevier, Oxford, UK, 1996, vol 4, p621-678]。

【0003】ロザルタン (Losartan) という非ペプチドアンジオテンシン-IIレセプター拮抗物質の製造は、中間体として下記式3の5-(4'-メチル[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)-1H-テトラゾールの合成を必要とする。基本的に、これらのアプローチは、トリブチル錫アジドを用いた、下記式4の2-シアノ-4'-メチルビフェニルのテトラゾール化からなる[J. Org. Chem. 1991, 36, 2395; 米国特許第5, 130, 439号明細書]。

【0004】

【化2】



体障害のために、グリニャール反応により所望のビフェニルテトラゾールを提供しなかった。

【0007】本件の出願人の従来技術は、6.9. 8%の収率での5-(2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの唯一の製造方法を開示している[J. Org. Chem. 1993, 38, 5023]。この文献における開示は、ブタノール中での2-フルオロベンゾニトリルを、アジ化ナトリウム及び酢酸とともに2日間還流することを含む。毒性がありかつ爆発性があるヒドロゾン酸 (hydrozoic acid) が現場で発生するので、この方法の実用上の有用性には疑問がある。

【0008】それ故、上記の従来技術の欠点を回避して、アンジオテンシン-IIレセプター拮抗物質であるロザルタンの効率的な製造方法を得るために、5-(2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの効率的な製造方法を開発することが重要である。

【0009】発明の目的

- 50 本発明の目的は、改良された効率での5-(2-フルオ

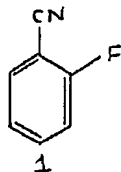
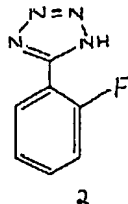
ロフェニル) - 1H-テトラゾールの製造方法を提供することである。本発明の目的は、改良された収率での5-(2-フルオロフェニル) - 1H-テトラゾールの製造方法を提供することである。本発明の目的は、毒性材料の生成を回避した、5-(2-フルオロフェニル) - 1H-テトラゾールの製造方法を提供することである。

【0010】発明の要旨

したがって、本発明は、下記式1の2-フルオロベンゾニトリルを、無機アジ化物及びアミン塩と、芳香族溶剤中において、80~150℃の範囲の温度で5~12時間反応させること、室温に冷却すること、水をこの反応混合物に添加すること、塩化水素酸により沈殿させること、沈殿した生成物を分離することを含む、下記式2の5-(2-フルオロフェニル) - 1H-テトラゾールの製造方法を提供する。

【0011】

【化3】



【0012】本発明の1つの態様において、無機アジ化物はアジ化ナトリウムである。

【0013】本発明の別の態様において、アミン塩はトリエチルアンモニウムクロリドである。

【0014】本発明のさらに別の態様において、芳香族溶剤はトルエン、ベンゼン及びキシレンからなる群より選ばれる。

【0015】本発明のさらなる態様において、時間は8~10時間である。

【0016】本発明のさらなる態様において、反応は8~10時間行われる。

【0017】発明の詳細な説明

本発明の方法を以下に詳述する。式2の5-(2-フルオロフェニル) - 1H-テトラゾールの製造において、式1の2-フルオロベンゾニトリルと、アジ化ナトリウムと、トリエチルアンモニウムヒドロクロリドと、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族溶剤との混合物を、所定の温度、好ましくは80~120℃の温度で、所定の時間、好ましくは6~10時間反応させる。冷却後に、生成物を水中に抽出し、濃HClを添加して式2の5-(2-フルオロフェニル) - 1H-テトラゾールを沈殿させ、得られた生成物をろ過し、乾燥し、そして酢酸エチル及びヘキサンから再結晶化させる。

【0018】以下の実施例は例示として与えられ、そして本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきでない。

例1

メカニカルスターラー、温度計及び還流凝縮器を装備した250ml丸底フラスコに、2-フルオロベンゾニトリル(17.0g, 0.140mol)、アジ化ナトリウム(12.48g, 0.192mol)、トリエチルアンモニウムヒドロクロリド(26.15g, 0.193mol)及びトルエン(175ml)を入れた。この混合物を加熱してゆっくりとした還流(98℃)を8時間行った。反応混合物を室温に冷却した後、水(150ml)を添加して、生成物のトリエチルアミン塩を水層に移行させ、そして中性材料をトルエン層に残留させた。濃HClをpH2で水層に滴下して添加し、生成物を沈殿させた。この沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、そして計量した(22.8g)。酢酸エチル及びヘキサンからの再結晶化により、21gの純粋な生成物を91%の収率で得た。M. p. = 146.5℃。

【0019】例2

メカニカルスターラー、温度計及び還流凝縮器を装備した250ml丸底フラスコに、2-フルオロベンゾニトリル(17.0g, 0.140mol)、アジ化ナトリウム(9.1g, 0.140mol)、トリエチルアンモニウムヒドロクロリド(19.27g, 0.140mol)及びトルエン(175ml)を入れた。この混合物を加熱してゆっくりとした還流(98℃)を8時間行った。反応混合物を室温に冷却した後、水(150ml)を添加して、生成物のトリエチルアミン塩を水層に移行させ、そして中性材料をトルエン層に残留させた。濃HClをpH2で水層に滴下して添加し、生成物を沈殿させた。この沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、そして計量した(19g)。酢酸エチル及びヘキサンからの再結晶化により、17.3gの純粋な生成物を75%の収率で得た。

【0020】例3

メカニカルスターラー、温度計及び還流凝縮器を装備した250ml丸底フラスコに、2-フルオロベンゾニトリル(17.0g, 0.140mol)、アジ化ナトリウム(12.48g, 0.192mol)、トリエチルアンモニウムヒドロクロリド(26.15g, 0.193mol)及びベンゼン(175ml)を入れた。この混合物を加熱してゆっくりとした還流(76~79℃)を8時間行った。反応混合物を室温に冷却した後、水(150ml)を添加して、生成物のトリエチルアミン塩を水層に移行させ、そして中性材料をトルエン層に残留させた。濃HClをpH2で水層に滴下して添加し、生成物を沈殿させた。この沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、そして計量した(19g)。酢酸エチル及びヘキサンからの再結晶化により、17gの純粋な生成物を75%の収率で得た。

【0021】例4

メカニカルスターラー、温度計及び還流凝縮器を装備した250ml丸底フラスコに、2-フルオロベンゾニ

リル(17.0g、0.140mol)、アジ化ナトリウム(12.48g、0.192mol)、トリエチルアンモニウムヒドロクロリド(26.15g、0.193mol)及びトルエン(175ml)を入れた。この混合物を加熱してゆっくりとした還流(98℃)を8時間行った。反応混合物を室温に冷却した後、水(150ml)を添加して、生成物のトリエチルアミン塩を水層に移行させ、そして中性材料をトルエン層に残留させた。濃HClをpH2で水層に滴下して添加し、生成物を沈殿させた。この沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、そし

10

て計量した(17g)。酢酸エチル及びヘキサンからの再結晶化により、15gの純粋な生成物を65%の収率で得た。

【0022】本発明の主な利点

1. アジ化ナトリウム及び酢酸を用いる従来技術の文献と比較して、より高い収率かつより高い純度での5-(2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの製造
2. 毒性でありかつ爆発性であるヒドロゾン酸(hydrozoic acid)の生成が回避される。
3. 反応は副生成物の生成なしに急速に起こる。

【手続補正書】

【提出日】平成13年6月22日(2001.6.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

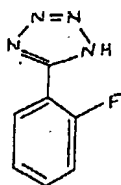
【補正方法】変更

【補正内容】

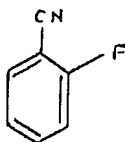
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式2の5-(2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの製造方法であって、下記式1の2-フルオロベンゾニトリルと、無機アジ化物及びアミン塩とを、芳香族溶剤中において、76~150℃の範囲の温度において、5~12時間の時間反応させること、室温に冷却すること、この反応混合物に水を添加すること、塩化水素酸により沈殿させること、沈殿した生成物を分離すること、を含む、方法。

【化1】



2



1

【請求項2】 前記無機アジ化物はアジ化ナトリウムである、請求項1記載の方法。

【請求項3】 前記アミン塩はトリエチルアンモニウムクロリドである、請求項1記載の方法。

【請求項4】 前記芳香族溶剤はトルエン、ベンゼン及びキシレンからなる群より選ばれる、請求項1記載の方法。

【請求項5】 前記時間は8~10時間である、請求項1記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正内容】

【0010】発明の要旨

したがって、本発明は、下記式1の2-フルオロベンゾニトリルを、無機アジ化物及びアミン塩と、芳香族溶剤中において、76~150℃の範囲の温度で5~12時間反応させること、室温に冷却すること、水をこの反応混合物に添加すること、塩化水素酸により沈殿させること、沈殿した生成物を分離することを含む、下記式2の5-(2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾールの製造方法を提供する。

フロントページの続き

(72)発明者 スリニバス カンテバリ
インド国、アンドーラ プラデッシュ、ハ
イデラバッド 500 007, インディアン
インスティテュート オブ ケミカル テ
クノロジー

(72)発明者 チェンブングラム カマラクシャマ スネ
ハラタ ナイル
インド国、アンドーラ プラデッシュ、ハ
イデラバッド 500 007, インディアン
インスティテュート オブ ケミカル テ
クノロジー